

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

277

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alexandre d'OBLONSKY

Né le 18 Février 1916, à Kiew (Russie).

Présentée et soutenue publiquement le 18 avril 1945.

APERÇU SUR L'HUILE DE FOIE
DE MERLU ET DE POISSONS
EN GÉNÉRAL
ET AU POINT DE VUE
THERAPEUTIQUE

Président : M. LAROCHE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1945

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alexandre d'OBLONSKY

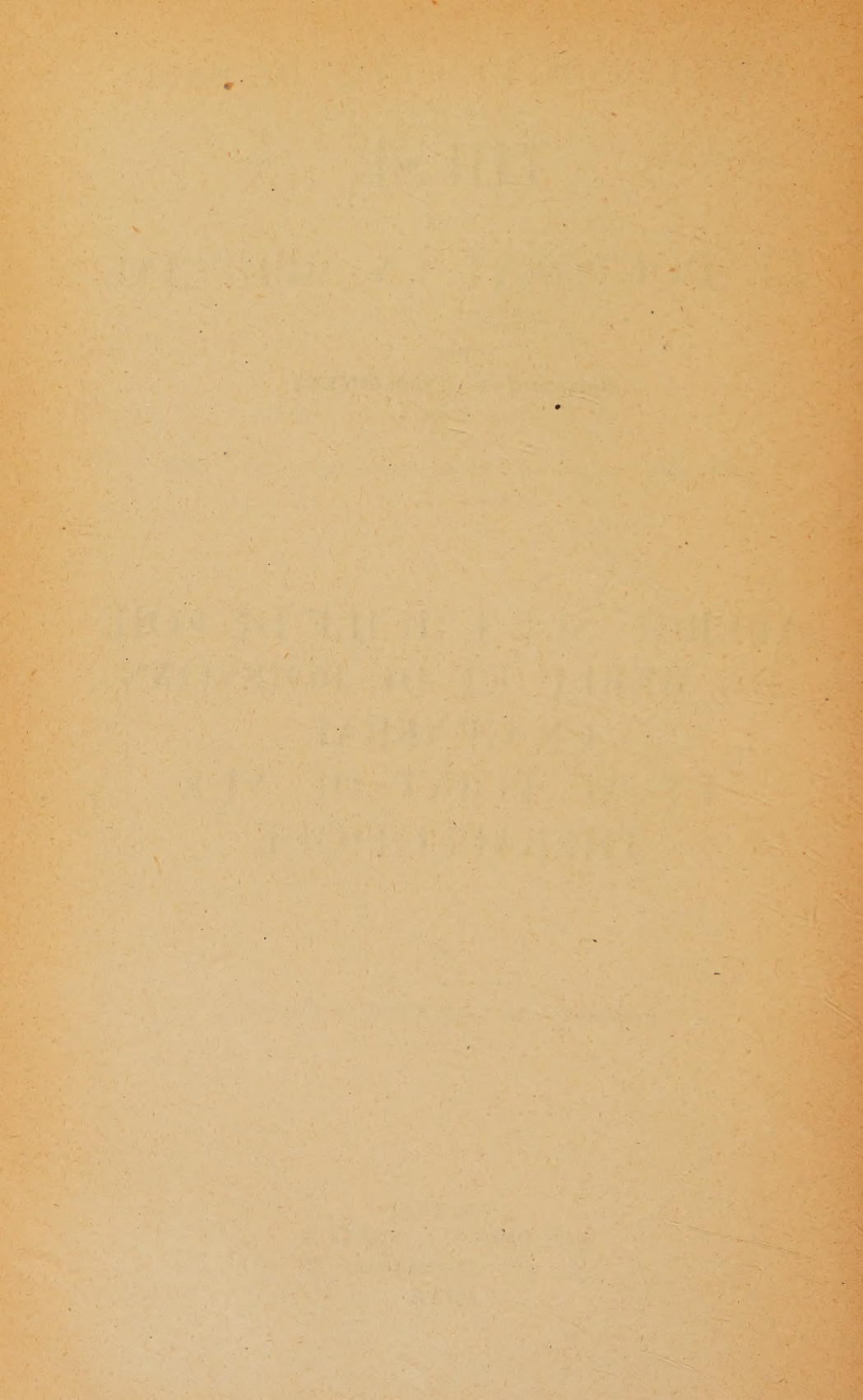
Né le 18 Février 1916, à Kiew (Russie).

Présentée et soutenue publiquement le 18 avril 1945.

APERÇU SUR L'HUILE DE FOIE
DE MERLU ET DE POISSONS
EN GÉNÉRAL
ET AU POINT DE VUE
THERAPEUTIQUE

Président : M. LAROCHE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1945



DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN	LÉON BINET.
	Membre de l'Institut
ASSESSEUR	JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	IEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
	BROCC.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale ..	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
	BENARD (H.).
Cliniques médicales	CHABROL.
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
	LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

Pathologie exotique	MM. LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>) ..	RICHET (Charles)
Puériculture.	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
HALPHEN (O. R. L.), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
Anatomie	{	Pathologie chirurgicale . . .	{
Anatomie pathologique ..	{	Pathologie expérimentale .	{
Bactériologie ..	{	Pathologie médicale	{
Biochimie médicale	{	Pédiatrie	{
Dermato syphiligraphie .	{	Pharmacologie. .	{
Histologie	{	Physiologie . . .	{
Hydrologie	{	Physique médicale	{
Hygiène	{	Psychiatrie . . .	{
Médecine légale.	DESOILLE.	Thérapeutique	
Neurologie . . .	DE SEZE.	Agr. ch. d'ens. .	BROUET.
Obstétrique . . .	{	Urologie	COUVELAIRE, R.
Ophtalmologie ..	{		
Oto-rhino- laryngologie ..	AUBIN.		
Parasitologie. .	BRUMPT, L. C.		
Pathologie chirurgicale. . .	{		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		M.
Clinique chirurgicale ...	AMELINE.	Clinique médicale	DE GENNES.
	BASSET.		HAGUENAU.
	DE GAUDART		MOLLARET.
	D'ALLAINES.		MOUQUIN.
	FUNCK-BRENTANO.		TURPIN.
Clinique médicale	GATELLIER.	Clinique obstétricale . . .	ECALLE.
	MENEGAUX.		LACOMME.
	BARIETY.	Clinique ophtalmologique	RENARD.
	BOULIN.		
	CHEVALLIER.		
	COSTE.	Clin. otho-rhino- laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

M.

Radiologie LEDOUX-LEBARD,

MM.

Secrétaire de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire-adjoint M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef .. D^r A. HAHN.
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les
opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

A MA MERE

A MON ONCLE,
LE DOCTEUR MICHEL DE ZALEWSKY

(in memoriam)

A MA FEMME

Auxquels je dois tout.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUY LAROCHE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait l'honneur de bien
vouloir présider cette thèse,*

Hommages respectueux.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR LAYANI.
Médecin des Hôpitaux de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR FAROY.
Médecin des Hôpitaux de Paris.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI.
Médecin des Hôpitaux de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR RACHET.
Médecin des Hôpitaux de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR DESNOYERS.
Médecin des Hôpitaux de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR GUY ALBOT.
Médecin des Hôpitaux de Paris.

A MONSIEUR A. CAVASSE

A MONSIEUR ESTRADER

Docteur en Pharmacie

*Avec mes remerciements pour la
précieuse documentation qu'ils
m'ont fournie.*

INTRODUCTION

L'action thérapeutique des huiles de poissons, en particulier dans les troubles de croissance et le rachitisme, a été reconnue empiriquement depuis fort longtemps, bien avant la découverte de leurs principes actifs, et notamment des Vitamines A et D.

Si au début, on employait indifféremment l'huile de la plupart des poissons de mer, à partir de la seconde moitié du XIX^e siècle, ce sont les huiles de foie de morue qui s'imposent de plus en plus, si bien que les Codex officiels ne mentionnent même plus les huiles d'autres poissons; l'emploi de l'huile de foie de morue devient pour ainsi dire universel. Comme nous le verrons plus loin, cette exclusivité ne paraît nullement justifiée, car elle a permis de négliger des huiles de foies de poissons, présentant une activité tout au moins aussi grande, sinon parfois plus que celle des foies de morue.

C'est ainsi, que lorsque du fait de la guerre actuelle, le transit de la morue venant de Terre-Neuve, d'Islande ou de Norvège, s'est trouvé interrompu, pour compenser ce déficit, on fut obligé de recourir aux pêcheries des côtes métropolitaines.

Parmi les poissons dont l'abondance sur les côtes de France et la richesse en vitamines de leur huile de foie étaient prédominantes, le MERLU mérite une considération particulière.

En effet, si nous prenons comme exemple, un des ports les plus importants de France, on peut relever, malgré la médiocrité de la pêche actuelle comparée à celle du temps de paix, que dans le pourcentage des espèces et des quantités rentrées dans un port de l'Atlantique, en juin 1942, le MERLU vient en tête.

<i>Espèces</i>	<i>Quantités pêchées en juin 1942</i>
Congre	Faibles quantités
Chinchard	55 tonnes
Dorade	5 tonnes
Grondin	10 tonnes
Saint-Pierre	Faibles quantités
Sole	2 tonnes
Tacaud	6 tonnes
Merlan	5 tonnes
MERLU	325 tonnes
Merluchon (merlu jeune)	125 tonnes
Dragonnet	5 tonnes
Lotte	Faibles quantités
Squale	3 tonnes
Rale	28 tonnes

Ce tableau, d'après LORMAND, permet de constater que le merlu est très abondant sur les côtes de France. D'autre part, l'huile de foie de merlu peut lutter avec avantage avec celle de la morue, tant au point de vue de sa richesse en Vitamines A et D, que de son efficacité thérapeutique. Cette constatation amena à utiliser l'huile de foie de merlu, auparavant ignorée et longtemps négligée.

En 1940, une décision fut prise à ce sujet, à l'instigation de l'Office Scientifique de Pêche, mais il faut attendre 1941 pour que le ramassage et le stockage des foies fussent vraiment organisés. Les pêcheurs étaient tenus de fournir une quantité de foies égale à 3 % environ du tonnage de merlus pêchés.

Progressivement, on constate un accroissement de ces ramassages de foies, qui, pour un seul quartier de Concarneau, s'élevaient à 10 tonnes pour le mois d'août 1943, 12 tonnes pour septembre, pour atteindre 18 tonnes en décembre. De ces foies de merlu, on extrait environ 30 % d'huile.

Nous ne pouvons mieux exposer cette tendance, qu'en reproduisant en partie, le rapport de M. ROUVILLOIS sur « l'huile de foies de poissons » présenté à la séance de l'Académie du 9 février 1943. Voici ce qu'écrivait à ce sujet ce rapporteur :

« C'est sur ces huiles, ou, du moins, sur une de ces huiles, que nous voudrions appeler l'attention :

« L'espèce de poisson qui constitue un des éléments principaux de la pêche sur les côtes Atlantique, est le merlu, poisson de la famille des Gadidés, cousin germain, par conséquent, de la morue.

« La morue qui se pêchait avant les hostilités près des côtes de Terre-Neuve, d'Islande ou de Norvège, a complètement disparu de nos marchés et l'huile de foie de morue est, par suite, devenue à peu près introuvable en France, au grand dam des enfants auxquels elle fournissait le précieux appoint de ses vitamines. Il en est de même de l'huile de flétan.

« Mais voici qu'un fait nouveau s'est produit tout récemment. On a reconnu que le foie de merlu, convenablement traité, donnait une huile ayant une teneur en Vitamine A, supérieure à celle de l'huile de foie de morue.

« L'analyse du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments ne laisse place à aucun doute à cet égard...

Et plus loin :

« C'est pourquoi, en raison de l'intérêt majeur qui s'attache à cette question, à une période où nous déplo-

rons tous la dévitaminisation des enfants, la Commission propose à l'Académie, de transmettre aux Pouvoirs Publics, le vœu suivant :

« Devant l'insuffisance des huiles de foie de morue et de flétan, l'Académie de Médecine émet le vœu que tous les foies de poissons, en particulier, ceux de merlu qu'on pêche en grande quantité sur les côtes bretonnes, par exemple, soient, dès le vidage du poisson, conservés à froid ou par addition de sel et utilisés ensuite pour l'extraction des huiles, dans un but thérapeutique ».

Ces conclusions, mises aux voix, sont adoptées.

Ayant eu l'occasion de recueillir quelques observations de malades, ayant été soumis au traitement par l'huile de foie de merlu, il nous a semblé intéressant d'en faire le sujet de notre travail.

Dans cet aperçu, nous rappellerons :

- 1° — Les diverses huiles de foies de poissons.
- 2° — Les huiles de foies de merlu.
- 3° — Les indications thérapeutiques.
- 4° — Huile de foie de merlu à haut titrage.

Des conclusions et des références bibliographiques sur ce sujet termineront ce bref exposé.

LES DIVERSES HUILES DE FOIE DE POISSONS

La définition du Codex « huile retirée du foie frais de la morue par chauffage modéré à la vapeur » n'est plus exacte à l'heure actuelle. Comme le fait remarquer DUCHESNAY, les huiles dites de foie de morue, sont en réalité des huiles provenant de divers gadidés (morue, églefin, lingue, nous pourrions y ajouter aussi le merlu) de certains pleuronictidés (flétan) ou de thunnidés (thon, thon rouge). De même un grand nombre de poissons vulgaires sont d'excellents réservoirs de vitamines. RIBADEAU-DUMAS et Madame SIGUIER attirent l'attention sur l'inconvénient de ces mélanges et sur les malfaçons fréquentes auxquelles ces huiles sont soumises. Ils insistent sur la nécessité de prescrire des huiles contrôlées pour obtenir des résultats probants. Trop souvent la composition de ces huiles n'est pas identique, car souvent on mélange les huiles de différentes espèces pour en équilibrer la valeur biologique.

Nous pouvons rappeler, comme nous l'avons déjà dit au début, que l'huile de foie de morue, connue depuis longtemps, constituait le remède populaire du rachitisme en Angleterre, en Hollande et sur le littoral de l'Allemagne. On était déjà frappé à cette époque de la rareté du rachitisme parmi les populations maritimes.

L'usage de l'huile de foie de morue a été introduit en France par BRETONNEAU qui l'emprunta à des clients venant de Hollande, en 1827; de même TROUSSEAU l'ap-

pliqua avec succès à la cure de l'ostéomalacie et à la même époque des médecins avaient observé l'action stimulante des huiles de foie de poissons chez les fracturés dont le cal présentait un certain retard.

VITAMINE A

Ce sont les travaux d'OSBORNE et MENDEL, à partir de 1913, en montrant le rôle important joué par ces huiles dans la croissance, qui ont inauguré une série de recherches ayant abouti à la synthèse des Vitamines A et D. Car, en effet, les propriétés empiriquement reconnues depuis longtemps de ces huiles de foie de poisson, sont dues aux vitamines liposolubles A et D, contenues dans la partie insaponifiable des huiles de poissons.

Auparavant déjà en 1904, MORI signale qu'au Japon, l'huile d'anguille préserve d'une maladie par carence, le « Hikan », aboutissant parfois à la kératolamacie. Mais c'est aux expériences de MAC COLLUM et DAVIS, d'OSBORNE et MENDEL, qu'on doit la démonstration que certains régimes provoquaient des troubles et notamment l'arrêt de croissance de jeunes animaux. En remplaçant dans leur régime le lait par de la caséine et des sels, on constatait un arrêt de croissance. On déduisait qu'un élément faisait défaut, élément qu'on désigna sous le terme de facteur de croissance, facteur A. Le principe du dosage biologique de la vitamine A se trouvait établi par ce fait.

Des expériences identiques, reprises par d'autres auteurs, variant des régimes carencés en facteur A, confirmèrent ces faits : après quelques semaines d'un pareil régime, on notait des troubles oculaires, une diminution de poids, puis de la diarrhée, suivie peu après de la mort de l'animal. En outre, on constatait des lésions infectieuses de divers appareils.

Par contre, l'addition d'une matière grasse, dans le régime et comprenant le facteur A, amenait rapidement la guérison.

En 1918, BRUMOND indique que les huiles de certains poissons et notamment l'huile de foie de morue, contiennent en abondance de la vitamine liposoluble. D'autres recherches montrent qu'il existe également d'autres aliments, tels que le foie des mammifères, le jaune d'œuf, le lait, le beurre, qui en contiennent également, alors que les huiles végétales, le lard, le saindoux, la margarine sont dépourvus de la vitamine A. La valeur de la vitamine A dans les divers aliments qui la contiennent n'est cependant pas égale. En 1921, ZILVA et MUIRA estiment que l'huile crue du foie de morue est 250 fois plus active que le beurre comme source de vitamine A. Et même parmi les huiles des mêmes espèces, on observe des différences dans la teneur en vitamines. C'est ainsi que DRUMMOND et HILDITCH, plus récemment CHABRE, signalent que les morues de Terre-Neuve et d'Islande, sont plus riches en vitamines A que celles de Norvège.

En 1927, RANDOIN et SIMONNET énumèrent les huiles de foie de poissons riches en facteurs liposolubles, qu'ils ont eu l'occasion d'analyser. Ils indiquent, parmi les poissons des côtes de France, les foies de colin, (*Merlangus Carbonarius*), d'églefin, de lieu (*Merlangus Polachius*), de lingue (*Molva vulgaris*), de pleuronectes platessa, de requin, de turbot et de merluche (*Merlucius merluccius*).

On peut citer, parmi d'autres poissons riches en vitamines A, le saumon (TOLLE et NELSON, 1931), son foie (BAILEY, 1934), ses œufs (LEE et TOLLE, 1934), le foie des pleuronectes (BAILEY, 1933), celui de l'urophycis (MALLEY, 1933), du thon (LOVERN, 1934), du poisson-épée (HARRISON, POTTINGER, LEE et ANDERSON, 1935).

Mais avec les Gadidés, ce sont surtout les Thunnidés et les Xiphidés qui paraissent particulièrement riches en vitamines liposolubles.

Cependant concurremment avec la découverte du facteur A dans les organes de divers animaux, on s'aperçoit que toute une série de légumes et de fruits pouvaient également faire disparaître des troubles causés par la carence en vitamine A.

Mais on différencie rapidement les préparations de la vitamine A avec celle d'origine végétale. En 1930, DRUMMOND, AHMAD et MORTON, montrent qu'elle n'est pas identique au carotène. Alors que la vitamine A d'origine animale est très sensible à l'oxydation, aux rayons U. V., à l'action du SO₂, faits importants à noter car la vitamine A peut se trouver détruite au cours de la purification des graisses animales, la vitamine végétale est beaucoup plus résistante. En 1928, EULER et HELLS-TROM, au cours de leurs recherches sur les pigments végétaux, mettent en évidence le carotène.

Ainsi, on arrive à distinguer deux sources de vitamine A :

1°. — La vitamine A naturelle dans les graisses animales actives.

2°. — Le carotène. C'est un carbure d'hydrogène d'origine végétale (légumes verts et fruits) se présentant dans la nature sous différentes formes chimiques.

Sa formule brute est C⁴⁰ N⁵⁶. On a pu isoler plusieurs carotènes, dont le carotène particulièrement actif.

Grâce à l'obtention d'huile de poisson d'une très grande activité biologique, très supérieure à l'huile de foie de morue, et notamment avec l'huile de foie de flétan, KARRER a pu établir la constitution moléculaire de la vitamine A, correspondant à la formule C³⁰ M²⁹ OH avec un poids moléculaire de 284, en même temps qu'il fixait la constitution des carotènes.

Ces résultats sont confirmés par JUVEL en 1933; cet auteur trouve que la vitamine A ainsi isolée à l'état pur, possède une activité biologique considérable : 6 par jour représentent la dose guérissant la xérophtalmie du rat blanc.

NICKMANN, en 1936, peut en outre préciser, que c'est surtout à l'état d'esters qu'on trouve la vitamine A dans les huiles de foie de poisson.

En résumé, ce sont les huiles de foie de poisson qui ont permis l'identification de la vitamine A.

Enfin diverses expériences ont permis de constater dans le foie des rats, soumis au régime carencé en vitamine A et d'autres ayant reçu du carotène jusqu'à la guérison, les faits suivants (MOORE) :

1) — Ni carotène, ni vitamine A dans le foie des animaux sacrifiés en pleine carence.

2) — Réserve abondante en vitamine A dans le foie des animaux guéris, réserve effectuée aux dépens du carotène.

D'où on a pu tirer la conclusion :

Le carotène d'origine alimentaire s'accumule dans le foie à l'état de vitamine A. Les animaux ne font pas la synthèse de la vitamine A et sont tributaires du règne végétal. Ils y puisent la vitamine à l'état de carotène et l'accumulent dans certains organes, et en particulier dans le foie (CATHALA).

VARIATIONS DE LA TENEUR EN VITAMINE A DANS L'HUILE DES POISSONS

La teneur en vitamine A dans un produit donné, n'est pas toujours identique et varie en rapport avec de multiples facteurs. Ainsi, en prenant exemple sur le lait, la teneur en vitamine A peut varier, non seule-

ment par suite des diverses manipulations qu'exige sa production, mais également en rapport avec les saisons, les laits d'hiver et les laits d'été présentant de grandes différences.

Il en est de même *des huiles de foie de poissons*, ou la teneur en vitamines varie et dépend de nombreux facteurs : endroits de pêche, des saisons, période antérieure ou postérieure au frai, du procédé de fabrication etc... Or, c'est l'état physiologique du poisson qui détermine la valeur de l'huile.

Ainsi l'huile de flétan est plus riche en vitamine A en Méditerranée et dans le Pacifique que dans l'Atlantique. Dans les eaux nordiques, ce sont les poissons capturés au printemps qui ont les réserves les plus élevées (LOVERN, EDESBERG et MORTOS, 1933).

D'après BILL, INSBODEN et WALLEMÉYER, les réserves de vitamine A croissent de janvier à juin, pour doubler en août et suivre après une courbe décroissante.

Les morues, qui ont réparé leurs pertes après le frai, sont en meilleure condition au moment de la pêche de juillet à septembre, sur le Grand Banc, en Terre-Neuve. Par contre, la pêche dans les eaux de Norvège, ayant lieu au moment du frai, de janvier en août, la morue étant à jeun, les réserves en huile, de même que la teneur en vitamine suivent une courbe descendante.

Pour CHEVALLIER, la courbe de vitamine A dépendrait de la courbe des apports en caroténoïdes, qui augmentent de janvier à mars dans les plantes vertes pour diminuer ensuite.

Il faut tenir compte de *l'âge* et de la *taille*. MAC PHERSON, puis PUGSLEY ont constaté sur divers poissons que la vitamine A augmente avec l'âge.

Le sexe ne semble pas jouer de rôle important : alors que le foie des femelles est plus gros que celui des mâles, ces derniers ont, en général, une teneur en vitamine A légèrement plus élevée.

ORIGINE DE LA VITAMINE A DANS LE FOIE DES POISSONS

D'après DUCHESNAY, on admet actuellement que la vitamine A chez les poissons proviendrait du carotène synthétisé par les végétaux. Dans le milieu marin, écrit-il, le phytoplankton, et en particulier, les diatomées, sont une source considérable de carotène actif. Chez les grands poissons, la faculté de transformer le carotène en vitamines a disparu et les petits poissons qui leur servent de nourriture sont les intermédiaires indispensables dans le cycle carotène vitamine A.

Ce n'est pas seulement dans l'huile de foie de poissons, mais aussi dans d'autres organes qu'on retrouve la vitamine A. Suivant les espèces, on peut trouver même une teneur plus grande dans l'huile de l'intestin, comme, par exemple, chez le *Gadus Macrocephalus*, le flétan, le *Squalus Sacklii*, étudiés par PUGALEY.

Chez d'autres poissons, c'est l'huile des muscles qui renferme une forte proportion de la vitamine A, égale sinon supérieure à celle du foie, comme l'anguille, dont le foie comprend 20 à 60 % de vitamine A, alors que les muscles en contiennent de 25 à 65 %.

Enfin la rétine présente une grande richesse en vitamine A comme l'a mis en évidence, WALD, par la spectrométrie. Cliniquement, ceci explique la déficience de la vitamine A, dans les troubles de la vision crépusculaire qu'on désigne sous le terme d'héméralopie.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA VITAMINE A

Nous rappellerons brièvement, d'après CATHALA, les trois principaux effets physiologiques de la vitamine A, qui comprennent : un *facteur de croissance*, un *facteur anti-xérophtalmique*, un *facteur anti-infectieux*.

L'action sur la croissance n'est pas particulière à la vitamine A. Comme l'écrit JAVILLIER, il n'est aucune substance du régime alimentaire qui ne conditionne plus ou moins la croissance.

L'action anti-xérophtalmique. CATHALA note que la vitamine A n'exerce pas une action trophique spéciale sur les membranes de l'œil, mais qu'elle joue un rôle similaire dans la *nutrition des épithéliums de surface et la conservation de leur intégrité anatomique*.

C'est ainsi que la vitamine A accélère la cicatrisation des plaies et la régénération des tissus. On peut s'expliquer de la même manière *l'action anti-infectieuse* de la vitamine A. Privés de la sécrétion des liquides muqueux qui les humectent et les protègent, ces tissus deviennent la proie des infections secondaires. Sans que la vitamine A ait une action antibactérienne directe, la carence A est génératrice d'infection (CATHALA).

La vitamine A exerce également son action sur le *système nerveux* comme l'ont démontré les recherches de MELLANBY, de CHEVALLIER et ESPY. La carence en vitamine A provoquerait une dégénérescence des fibres avec désintégration de la myéline. Ces faits ont été mis surtout en évidence pour la vision : accumulation de la vitamine A dans la rétine (HOLM), son intervention sur le pourpre visuel (WALD).

D'après CHEVALLIER, la vitamine A est absorbée et fixée dans le foie dans une proportion de 20 % de la vitamine ingérée, alors que le carotène ne l'est que dans une proportion de 2 %. L'expérience montre qu'on ne peut entièrement satisfaire les besoins avec le carotène. Il est nécessaire de fournir au moins le tiers de la ration, en véritable vitamine. Il y aurait avantage d'utiliser de préférence des préparations naturelles.

L'organisme humain, celui d'un grand enfant ou d'un adulte nécessite comme ration optima 3 à 4.000 U. I. par jour de vitamine A.

D'après les expériences de NYLUND, les besoins en vitamine A chez les différentes espèces d'animaux, sont à peu près égaux, correspondant à environ 15 à 25 U. I. de vitamine A et environ le double de carotène, par kilo de poids de l'animal et par jour.

Le besoin en vitamine A déterminé par kilo et par jour est indépendant du sexe et de l'âge. C'est un fait qui a déjà été constaté par GUIBERT et HARTEN en 1935. Cette affirmation contraire aux conceptions généralement admises s'oppose à une interprétation erronée s'appuyant sur l'observation suivante : l'avitaminose A chez les jeunes animaux montrent des symptômes plus marqués survenant plus rapidement que chez les adultes. Mais cette constatation ne permettrait nullement de déduire que le besoin des jeunes animaux serait relativement plus grand que chez les adultes; aucune preuve n'a été fournie à cet égard. Aussi est-il logique de prescrire chez les sujets des doses moins élevées que chez les adultes.

DOSAGE DE LA VITAMINE A DANS LES HUILES DE FOIE DE POISSON

Trois méthodes ont été employées : *biologique, colorimétrique, spectrale*.

a) — *La méthode biologique* est basée sur l'action de la carence en vitamine A sur les phénomènes de croissance chez les animaux. Cette méthode utilise de jeunes rats de 40-50 gr., âgés de vingt à trente jours, auxquels on donne quotidiennement 30 gr. d'un mélange alimentaire privé de vitamine A. On administre la vitamine A, en général une semaine après le début de l'arrêt de croissance, et cela pendant vingt jours.

Cette méthode donne un pourcentage de variations qui arrive à 30 %. 100 unités rats ou unités Sherman. correspondent à une augmentation de poids hebdoma-

daire de 3 gr. pendant cinq semaines, consécutive à l'absorption d'une dose journalière d'huile de 10 milligrammes. 1 U. R. = 1,4 U. I.

b) — *La méthode colorimétrique* de CARR et PRICE; la coloration bleue révèle la présence de la vitamine A.

Pour l'obtenir, un mélange 2/10 de la solution d'huile à 8/10 de réactif (solution chloroformique à 20 % de trichlorure d'antimoine). La lecture se fait au colorimètre dix secondes après; la teinte 12,5 correspond à l'unité bleue de Lovibond.

Avec la réaction de CARR et PRICE, il existe une grande imprécision, due à la présence de substances saponifiables et de pigments inactifs, donnant également une réaction positive au SbCl_3 .

Mais on peut éviter ces inconvénients grâce au procédé cinétique établi par MEUNIER et RAOUL. Ces auteurs ont indiqué qu'on pouvait obtenir dans certaines conditions, une courbe caractéristique de la vitamine A, la descente immédiate de la courbe cinétique est caractéristique de la vitamine A.

Dans ce but, il faut utiliser un électrophotomètre permettant une comparaison quantitative des lumières de fluorescence.

Le principe de l'électrophotomètre de MEUNIER repose sur le montage en opposition de deux cellules au sélénium et sur la compensation des effets photo-électriques par des procédés purement optiques, qui laissent inchangé pendant la durée de la mesure le flux lumineux reçu par chaque cellule.

c) — *La méthode spectrale*, enfin, est rapide, précise et a été mise au point par M. CHEVALLIER; l'absorption par le rayonnement ultra-violet permet le dosage.

CHEVALLIER et DUBOULOEZ déterminent l'absorption de la solution en vitamine A à 325 m., avant et après

irradiation destructrice de la vitamine par la raie 365 m. du mercure ou même par le rayonnement total d'une lampe à vapeur de mercure.

La conversion des valeurs de la spectrométrie en unités internationales, est acquise en soumettant des extraits riches en vitamine A au double contrôle biologique et spectral, le facteur 1600 a été choisi comme multiple du coefficient spectral (CHICK et HURRIE, 1935).

L'inconvénient de cette méthode est d'opérer par différence de grandeur assez voisine et de valeurs absolues faibles. Dans l'ensemble ces résultats sont concordants avec les méthodes colorimétriques de CARR et PRICE.

VITAMINES D

Ce sont les recherches liées à celles de la vitamine A et effectuées en 1921 sur le rachitisme expérimental qui ont conduit MELLANBY, MAC COLLUM et leurs collaborateurs à la découverte de la vitamine A. Au début de leurs recherches, MELLANBY a supposé que c'était la vitamine A liposoluble qui était la substance antirachitique, mais en 1922, cet auteur démontre l'indépendance de la substance antixérophtalmique et du principe antirachitique. La vitamine A ne joue aucun rôle dans le rachitisme, car en la supprimant par chauffage dans une huile de foie de morue, MELLANBY et ses collaborateurs ont constaté la persistance du facteur antirachitique. Dans la suite, on met en évidence le rôle de l'insaponifiable dans l'action antirachitique (PAPPENHEIMER, 1922, puis STEENBOCK et BLACK, en 1925).

D'autre part, on trouve que l'irradiation directe des rayons ultra-violetes ou de la lumière solaire agit sur le rachitisme. L'irradiation des aliments même d'un régime synthétique rachitigène, empêche le développement du rachitisme expérimental (HESS, UNGER, PAPPENHEIMER).

Ces faits conduisent, rapporte CATHALA, à la notion de substances spontanément inactives, mais activables par le rayonnement ultra-violet. Parmi ces substances, on peut relever en particulier les huiles végétales et animales.

Cependant on constate rapidement qu'il existe deux sources de vitamine D :

Une vitamine synthétique, le calciférol extrait de la levure de bière, à savoir l'ergostérol irradié.

Une vitamine naturelle jouissant des mêmes propriétés et se trouvant dans l'huile de foie de certains poissons.

Des recherches ultérieures mettent cependant en évidence un comportement différent, suivant l'animal employé; que d'autre part, alors que la vitamine synthétique agit surtout sur l'équilibre P/Ca du sérum sanguin, la vitamine naturelle exerce son effet maximum sur la calcification des os.

Ainsi, sur le conseil de WINDAUS, pour distinguer la vitamine naturelle, on décida de l'appeler la vitamine D².

Enfin, plus récemment on met en évidence une nouvelle vitamine antirachitique, le 7 dihydro-cholestérol irradié, la vitamine D³ qui s'identifie à une vitamine naturelle comprise dans une huile de thon.

En présence de ces faits, on peut avec CATHALA, émettre un doute parfaitement exprimé par MOURIQUAND et LEULIER :

« On peut se demander si la vitamine naturelle dont on a constaté la présence dans l'huile de foie de pois-

son, sont toutes semblables à la vitamine D₃ synthétique, elle-même identique à la vitamine de l'huile de foie de thon ».

Dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile d'affirmer avec certitude cette conception.

Enfin il faut rappeler qu'il existe présentement deux systèmes de dosage de la vitamine D : un *biologique* et un *pondéral* ce qui nous amène à brièvement esquisser la question du dosage de la vitamine D.

En ce qui concerne le dosage, mentionnons que la vitamine D chez les poissons, en tant que teneur est particulièrement liée aux conditions de la nutrition. Elle est abondante dans les parties insaponifiables des huiles de foie de poissons, en même temps que la vitamine A.

Comme nous l'avons déjà dit, c'est à la vitamine D que l'huile de foie de morue doit sa grande valeur antirachitique qu'on avait primitivement attribué à l'iode, puis à la vitamine A. Le phytoplanton et le zooplanton sont certainement à l'origine de la vitamine D.

BRUMMOND et HILDITCH donnent des diverses huiles de foie la richesse relative suivante en vitamine D, estimée d'après son action sur le développement du squelette des jeunes rats :

Morue	100
Hareng	100
Merlu	100
Sardine de Californie	100
Baudroie	100
Menhaden	75
Squale	75
Goat Fish	40
Haddock	16

De nombreux auteurs ont attiré l'attention sur la valeur antirachitique des huiles de foies de Thunnidés, notamment du thon rouge qui peut atteindre jusqu'à

3.000.000, unités internationales pour 100 grammes (TOMIYAMA, 1933, TUESDALE et GULBERTSON, 1934, SCHMIDT-NIELSEN, 1934, BILLS, IMBODEN et WALLENMEYER, 1934). On peut citer également parmi les gros fournisseurs de vitamine D, le bar avec 500.000 U. I. et le flétan, 150.000 U. I.

ACTION PHYSIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE DE LA VITAMINE D

Rappelons, d'après CATHALA, les différents troubles du rachitisme où la vitamine D agit et qui comprennent :

1) — Des troubles de l'absorption intestinale du Ca et du P ayant comme conséquence la déminéralisation.

2) — Un abaissement important de la phosphatémie, un plus faible de la calcémie.

3) — Une diminution globale de la teneur des os en phosphocarbonate de chaux, s'exprimant radiologiquement surtout au niveau des épiphyses.

4) — Des troubles de métabolisme général, orientés vers l'acidose.

La vitamine D agit contre chacun de ces troubles et MARFAN reconnaît surtout une action ostéophytique.

Il est à noter que l'effet pharmacologique de la vitamine D reste la même pour un organisme sain; aussi il n'est pas indifférent de lui prescrire de fortes doses de cette vitamine. A de pareilles doses, l'organisme sain réagit en présentant une élévation considérable du taux de la phosphatémie, de la rétention et la précipitation calcique dans les tissus. Il survient alors des accidents d'*hypervitaminose* caractérisés par la précipitation de chaux dans les vaisseaux, dans les reins qui se scléro-

sent, dans le tube digestif, sous la peau. L'intolérance à la vitamine D, écrit CATHALA, est annoncée par de l'anorexie, de l'amaigrissement, des signes de néphrite, des œdèmes sans albuminurie, des troubles nerveux.

EFFET DE LA VITAMINE D SUR LE METABOLISME

En étudiant le mode d'action sur le métabolisme de la vitamine D, il faut envisager la question d'apport alimentaire, de l'absorption digestive et de son élimination. La vitamine D joue un rôle important sur l'absorption des sels de calcium et du phosphore par l'intestin.

Il est difficile de dissocier ces deux éléments, tant leurs rôles physiologiques sont intimement liés. Le calcium est l'élément minéral le plus répandu dans l'organisme sous différentes formes : phosphates, bicarbonates, etc... Dans les os, il est associé au phosphore et ils forment avec le magnésium, la matière principale du squelette. Son rôle dans le maintien de l'équilibre acido-basique de l'organisme est capital.

Les auteurs américains ont mis en évidence l'importance du rapport Ca/P dans la ration alimentaire qui doit rester dans les limites de 1 à 1,5; elle est de 1,5 dans la première année de la vie, s'élevant jusqu'à près de 2, de un à dix ans, de 1 entre 12 et 14 ans; en diminuant chez l'adulte dont les besoins en calcium diminuent, jusqu'à 0,5. Durant la grossesse et la lactation, le besoin en calcium est double.

Dans tous les cas physiologiques, il est nécessaire d'absorber des quantités minima de vitamines D pour que la fixation du calcium et du phosphore ait lieu normalement.

Chez le nourrisson, une mauvaise absorption intestinale de graisses conduit à un trouble de l'absorption du calcium et prépare le terrain au rachitisme. La vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium et non celle du phosphore; dans un organisme privé de calcium alimentaire l'absorption du phosphore s'arrête (NICOLAYSEN).

L'effet du régime déséquilibré s'exerce en particulier sur la rétention et la fixation dans l'organisme du Ca et du P, tous deux éléments indispensables dans la composition du sel de l'os.

La vitamine D agit en équilibrant et en compensant réciproquement les métabolismes du Ca et du P. Dans les cas, ou par suite du déséquilibre alimentaire, l'ossification et la précipitation du sel d'os ne se produit pas dans les épiphyses pendant la croissance, elle ne se produit pas non plus, dans l'os total et dans les diaphyses, quand la croissance est achevée.

La vitamine D est nécessaire, non seulement chez le nourrisson et l'enfant, mais à tous les âges, et dans les divers états d'hypocalcémie, tant physiologiques (grossesses, lactation) que pathologiques (ostéopathies carentielles, endocriniennes, ostéoporose sénile, ostéomalacie).

En résumé, la vitamine D est fonction de l'équilibre phospho-calcique et de l'équilibre acido-basique de la ration.

DOSAGE DE LA VITAMINE D

L'unité internationale de vitamine D est représentée par 1 milligramme d'une solution étalon correspondant à 0,025 de calciférol cristallisé.

C'est la *méthode biologique* qui a servi à la détermination de la vitamine D. On s'est servi du rat blanc ou de jeunes poulets. Ces épreuves sont mises en paral-

lèle avec une préparation étalon : solution huileuse de calciférol, comprenant par milligramme une unité internationale de calciférol.

Avec le rat blanc, âgé de vingt à vingt-cinq jours et pesant entre 30 et 40 grammes, c'est l'aspect radiologique de la calcification de l'articulation tibio-fémorale qui permet d'évaluer les résultats.

Ainsi le titrage de la vitamine D consiste à comparer l'action antirachitique de l'huile à examiner et celle d'une préparation étalon. Le test est représenté par la disparition des troubles de la calcification provoquée chez le rat par un régime rachitigène.

En utilisant les poussins (BILLS et MASSENGALE, 1936) ceux-ci provenant d'œufs sélectionnés de Leghorns blanches, reçoivent un régime carencé spécial pendant deux semaines. Au vingt-sixième jour, les animaux sont sacrifiés; on recueille les cendres d'un fémur de chaque oiseau. Le produit est bon, quand le taux des cendres est à 45 % de l'os dégraissé chez 60 % d'animaux. Par des courbes, on a établi les correspondances entre la proportion des cendres et le nombre d'unités de vitamine D.

MATIERES GRASSES CHEZ LES POISSONS

Sous ce terme, on réunit les corps qu'on extrait de la matière sèche par un solvant des lipides. La méthode de SOXHLET a été celle qui a été employée pour la plupart des dosages anciens. On obtient ainsi un mélange de glycérides, d'acides gras saturés ou non saturés.

Suivant la teneur des matières grasses des muscles, on a divisé les poissons comestibles, en maigres et en gras. Le merlan, le merlu, la morue sont maigres, le sau-

mon, le poisson-chat sont très gras. Les poissons maigres ont un foie très riche en graisse; les poissons gros ont généralement moins d'huile dans leur foie.

La teneur en matières grasses présente des écarts considérables suivant la saison et l'état des glandes génitales. On peut rappeler à ce sujet, les premières analyses d'ATWATER portant sur l'aloise et le maquereau, ceux de KÖNIG, d'ALQUIER, de BALLAND.

SUND, en 1911, note sur les sprats pêchés sur les côtes ouest de Norvège, une teneur en graisse variant aux diverses époques de l'année, en rapport avec la température de la mer; maximum à la fin de l'été, minimum à la fin de l'hiver. Même constatation de LÉA sur les harengs de la Mer du Nord. LEGENDRE et PAGE trouvent les mêmes écarts chez les sardines des côtes de France.

Depuis ces recherches, HJORT a étendu cette notion à la morue, MILROY, CHANNON et SABY, LOVERN et WOOD, au hareng, DUGRENOT au merlu (1943), JOHNSTONE au sprat, CLARK et ALMY aux diverses espèces américaines, DILL au thon et à la sardine de Californie. En outre, POLIMANTI, observe une différence systématique entre les poissons vivant en surface avec ceux vivant dans la profondeur.

Suivant les espèces, la teneur en matières grasses non saponifiable est variable. Elle est considérable chez les sélaciens, écrit LEGENDRE : 0,52 à 0,86 % chez la sardine — 0,97 à 1,40 % dans le foie de morue — 5 à 32 % dans le foie d'acanthias.

Cet insaponifiable est formé d'alcools aliphatiques, auxquels s'ajoutent chez les sélaciens les hydrocarbures (squalène, spinacène).

Ces considérations nous engagent à esquisser le rôle particulièrement important des acides gras non satu-

rés, ou comme nous l'avons déjà dit se trouvent les vitamines liposolubles, en insistant en particulier sur la présence de l'acide linoléique.

ACIDES GRAS NON SATURES

Depuis 1929, BURR, d'une part, EVANS et ses collaborateurs d'autre part, ont étudié les troubles produits par la suppression totale des corps gras dans l'alimentation du rat, en dehors de toute carence en vitamines liposolubles A, D et E. Ces auteurs notaient une affection caractérisée par un arrêt de croissance, une perte de poids, des lésions cutanées et rénale, enfin des troubles de l'ovulation, toutes manifestations de carence qui permettaient de mesurer l'effet curatif ou prophylactique de certains acides gras non saturés, et, en particulier, de l'acide linoléique (JUSTIN-BESANÇON et G. LAROCHE). Des expériences récentes de HUME et NUNN prouvent le rôle primordial que joue la carence en acide linoléique à l'origine de ces troubles. Pour BURR également, c'est l'acide linoléique qui semble avoir l'effet curatif maximum.

Il semblerait donc que l'acide linoléique et à un degré beaucoup plus faible, de rares acides gras voisins possèderaient les caractères d'un *facteur alimentaire indispensable*, du moins chez le rat. Et certains auteurs n'ont pas hésité de créer pour cet acide gras, le terme de vitamine F. SHEPHERD a même établi une unité de vitamine F, correspondant à 100 mg. d'une huile standard. Justin BESANÇON et G. LAROCHE, doutent que pour l'homme ce « facteur alimentaire indispensable » en ait les caractères. Car, il est très difficile de mettre en évidence chez l'homme des carences en « vitamines F » et les travaux semblent purement expérimentaux chez l'animal. Certaines avitaminoses, écrivent ces auteurs, mises en évidence chez l'animal sont pratiquement

inconnues dans l'espèce humaine. Tout au plus, Justin BESANÇON et Cl. LAROCHE qui font une revue critique du rôle biologique de l'acide linoïque, admettent qu'il pourrait exister des carences en acides gras chez certains nourrissons, en particulier, dans des affections telles que l'athrepsie azotémique de NOBÉCOURT, où il existe des troubles très importants du métabolisme des corps gras. Il est possible, écrivent-ils, qu'une carence en acide linoléique soit à l'origine de ces troubles.

De tous ces faits, on peut retenir cependant l'action efficace de ces acides gras non saturés dans la cicatrisation des plaies, action relevée notamment dans les observations de CHEVALLIER et d'ESCARRAS. A la suite de leurs expériences ces derniers ont pu conclure que les phénomènes qu'ils avaient constatés « étaient dus à la présence de propriétés réductrices qui sont communes à la vitamine A et aux acides gras non saturés ».

Cette action sur la cicatrisation des plaies, se manifeste d'une façon caractéristique avec les huiles de foie de poisson et DELAGRANGE rappelle les résultats très concluants obtenus par LOHR, STEEL, MALACHOWSKI, DZIEMBOWSKI, TZANCK et NÉRET dans les brûlures et les ulcères. Les effets observés sont les suivants :

« Les tissus nécrosés se séparent des tissus sains, une sécrétion abondante s'établit en même temps que cette démarcation; la douleur est calmée et l'envahissement microbien est stoppé; le processus de cicatrisation nettement accéléré aboutit à la formation d'une cicatrice souple (DUCHESNAY).

Il est à remarquer que les pommades à l'huile de foie de poissons agissent mieux que les solutions huileuses contenant exclusivement les vitamines A et D. Cependant les meilleurs effets seraient obtenus par l'association acides gras non saturés-vitamine A (LOHR et UNGER).

En résumé, les applications de pansements à l'huile de foie de poissons calment la douleur, enrayent l'infection secondaire et entraînent une cicatrisation rapide (J. ABEILLE).

On peut conclure que les acides gras non saturés jouent un rôle capital dans cette cicatrisation.

HUILE DE FOIE DE MERLU

Dans nos essais cliniques avec l'huile des Gadidés, nous nous sommes servis de l'huile de foie de merlu (*Merluccius Merluccius*) poisson qui est improprement désigné sous le nom de colin sur les marchés parisiens, et qu'il ne faut pas confondre avec la morue charbonnière (*Gadus carbonarius*).

Rappelons que parmi les Gadidés, dont le représentant le plus connu et le plus étudié est la morue (*Gadus morhus* ou *Gadus callarias*) il en existe d'autres qui peuvent fournir également une huile aussi riche en vitamines.

On peut citer ainsi l'églefin (*Gadus aglefinus*) appelé aussi haddock — le lieu noir ou colin ou encore morue charbonnière (*Gadus virens*) — le lieu jaune (*Gadus polachius*) — le merlan (*Gadus merlangius*) et enfin le poisson qui nous intéresse ici, le MERLU ou merluche (*Merluccius merluccius*) gadidé d'un type différent des précédents.

Le corps du merlu est plus allongé que celui des autres gadidés. Il mesure, écrit DELAGRANGE, de 30 cm. à 1 m. 25. Il ne porte que deux nageoires dorsales, au lieu de trois, la seconde très longue, n'étant que la réunion des deux dorsales postérieures du gadus. De même il ne possède qu'une nageoire de même longueur que la dorsale postérieure. Il n'a pas de barbillon, son dos est gris métallique, son ventre blanc ; il porte une ligne latérale noire.

Son véritable nom est merlu, c'est celui qu'on lui donne dans la région ouest (Concarneau, La Rochelle, Arcachon) où on l'appelle encore « Merluche ».

Dans le Midi, cet animal devient un « Merlan », à Boulogne, c'est un « Canapé » et sur les marchés de Paris un « Colin ».

C'est un poisson des mers tempérées qui vit à des profondeurs variant de 100 à 500 mètres, suivant les époques de l'année. On le trouve en grande abondance dans l'Atlantique, de l'Islande à la Norvège et de Madère à la Méditerranée. On le pêche sur les côtes d'Europe et d'Afrique.

Déjà, avant la guerre, le merlu constituait un apport important dans les pays du Nord et de l'Ouest de l'Europe. D'après les statistiques rapportées par l'Office Scientifique des Pêches, on relève par rapport aux statistiques de 1913, une augmentation générale des poissons débarqués de plus de 14 % en 1934.

Par ordre d'importance, les poissons se classent ainsi :

Hareng	1.127.953 tonnes
Morue	1.032.119 «
Eglefin (haddock)	186.842 «
Sardine	176.405 «
<i>Merlu</i>	120.088 «
Plie, carrelet	83.482 «
Merlan	71.515 «
Maquereau	58.785 «

Les autres espèces, fournissent chacune, moins de 50.000 tonnes.

Ce tableau confirme l'importance de la pêche du merlu.

En France, les pêcheurs au chalut le capturent en abondance à l'entrée de la Manche et dans le golfe de

Gascogne. La saison de pêche dure de mai à septembre.

Le plus souvent les pêcheurs retirent le foie du merlu qui est vidé aussitôt pris et conservé dans la glace jusqu'au retour du port. Mais parfois aussi les merlus ne sont vidés qu'après leur débarquement et on tire parti des foies et des rogues (œufs). Les foies sont plus ou moins volumineux et plus ou moins riches en huiles suivant les saisons; c'est au printemps, et chez les femelles dont les œufs ne sont pas encore mûrs, que l'on trouve ceux qui fournissent le plus d'huile. Mme RANDOIN et ses collaborateurs font remarquer à ce propos qu'il serait utile de vérifier si cette époque ne correspond pas aussi au maximum d'activité.

C'est ainsi qu'eux-mêmes attirent l'attention sur le fait que l'huile étudiée par eux, était préparée avec des foies provenant d'animaux pêchés à la fin de l'été, c'est-à-dire après l'époque du frai, alors que les foies sont petits et pauvres en huile. Les résultats obtenus, écrivent-ils, ne sont valables que pour l'huile préparée à cette époque de l'année.

Mme RANDOIN, ANDRÉ et LECOQ, faisant une étude comparative de l'huile de foie de morue analysent en même temps l'huile de foie de merlu, provenant de Lorient en 1926.

C'est en chauffant au bain-marie des foies de merlus, débarrassés de leur vésicule et divisés en menus fragments, qu'ils ont préparé cette huile.

Ainsi, Mme RANDOIN et ses collaborateurs ont déterminé les principaux caractères physiques et chimiques de cette huile de merlu d'automne préparée avec des foies d'animaux conservés entiers pendant plusieurs jours, dans la glace.

HUILE DE FOIE DE MERLU (automne)

Point de fusion	limpide à 0°
Densité à — 15° C.	0,0259
Indice de réfraction n^{17}	1,4809
Pouvoir rotatoire d	— 0,34'
Indice de saponification	175,0
Indice d'iode (HANUS)	168,7
Acide exprimée en acide oléique % ..	2,85
Acide gras pour %	95,3
Matières insaponifiables pour %	3,3

Les auteurs font remarquer la teneur relativement élevée de cette huile en matières insaponifiables; en grande partie, elles sont constituées par de la cholestérine (P. F. à 143° C.).

Discutant leurs résultats, au point de vue de leur valeur anti-rachitique expérimentée sur les rats, les auteurs constatent que cette valeur est essentiellement variable, en relation non seulement avec l'espèce de l'animal, mais encore avec son état physiologique et la nature de son alimentation, et qui se traduiraient par de grandes différences dans l'activité des huiles aux diverses époques de l'année. Nous avons relevé les mêmes faits pour les huiles de foie de morue, en relation avec les mêmes facteurs, variant considérablement la teneur de leurs huiles en vitamines.

Le merlu a été pêché à la fin de l'été, après époque du frai, au moment où son foie est relativement petit et pauvre en huile; ceci expliquerait sa faible valeur anti-rachitique; il est fort probable que l'huile de foie de merlu possède une activité beaucoup plus marquée à d'autres époques de l'année, au printemps, par exemple. D'où la nécessité de connaître son origine, l'époque à laquelle elle a été recueillie, les conditions de leur préparation.

L'efficacité de ces huiles ne paraît pas étroitement liée à leur teneur globale en matière insaponifiable, ni à leur indice d'iode, ni à leur pouvoir rotatoire.

Des recherches ultérieures indiquèrent qu'en effet les échantillons examinés d'huile de foie de merlu, étaient nettement au-dessous de leur valeur habituelle, que de multiples facteurs interviennent dans ces résultats; il en est de même pour les huiles de foie d'autres gadidés et qu'il faut également tenir compte du mode de préparation respectant au maximum l'activité vitaminique.

TENEUR EN VITAMINES A ET D DE L'HUILE DE FOIE DE MERLU

Dans un tableau dressé par BRUMMOND et HULDITCH, RANDOIN, LUNDE, nous pouvons relever la teneur en vitamines A et D de l'huile de foie de certains gadidés, dont le merlu.

	Vitamine A par gr. d'huile	Vitamine D par gr. d'huile
Morue	1.000	100
Eglefin	1.000	100
Lieu jaune	1.000	—
Lieu noir	2.000	150
Merlan	100	
Merlu	1.000	

Déterminée à l'aide de l'électrophotomètre de P. MEUNIER, LORMAND trouve pour l'huile de foie de merlu (pêché en juin 1942 à La Rochelle) pour 100 grammes de foie, une teneur de 98.437 U. I. de vitamine A.

JANOT, par contre, par un autre procédé d'extraction et selon la saison des récoltes de foie de merlu, détermine une teneur variant de 900 à 3.000 U. I. par gramme.

Enfin les ampoules d'huile de foie de merlu, dont nous nous sommes servis titraient 2.000 unités par ccm. de vitamine A.

Quant à la vitamine D, à la date du 23 décembre 1944, les échantillons de l'huile de foie de merlu analysés par Mme RANDOIN, ils indiquaient pour 100 grammes d'huile, 12.720 à 127.000 U. I. de vitamine D cristallisée, soit 127 à 1.270 U. I. par gramme.

MODE DE PREPARATION DES HUILES DE FOIE DE MERLU

Si, en général, le mode de préparation des huiles de foie de merlu ne se différencie guère de celui des autres gadidés, la morue, en particulier; extraction naturelle, extraction par la vapeur, extraction sous vide, sous gaz neutre, par centrifugation, par électrolyse, etc... et que nous ne faisons que mentionner, il nous semble intéressant, néanmoins, d'insister ici sur le procédé qui a servi à la préparation de l'huile de merlu, employée dans nos essais thérapeutiques.

En effet, ce procédé nouveau (Système Procia) effectue l'extraction de l'huile à 40°, en atmosphère neutre et dans le plus bref délai après la pêche, éliminant ainsi les causes d'oxydation, donc d'altération, et par voie de conséquence, la destruction de la vitamine A.

Il lui conserve également ses propriétés biochimiques naturelles, dont sa richesse en acides gras polyéthyléniques facilement assimilables en lécithines et en combinaisons phosphorées.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES HUILES DE FOIE DE POISSON ET DU MERLU EN PARTICULIER

Ces indications nous sont fournies par leurs divers composants, et notamment la vitamine A et D, indications que nous résumerons pour chacune d'elles.

VITAMINE A

Ses indications nous sont fournies en **premier lieu** par tous les états de carence en vitamine A, où le traitement consistera au retour à un régime normal et à la prescription d'une huile de foie de poisson.

La vitamine A trouve ses indications dans les infections aiguës et chroniques chez les nourrissons hypotrophiques et athrepsiques, tandis que CATHALA l'utilise en association avec les sulfamides dans le traitement des pyélonéphrites des nourrissons.

Enfin certains auteurs l'utilise en association avec d'autres vitamines dans le cas de syndrome d'avitaminose fruste.

En dehors des cas d'avitaminose confirmée, on a utilisé, au cours de ces dernières années avec avantage en dermatologie, les pansements à l'huile de foie de gadidés. Les résultats se sont montrés particulièrement favorables dans la cicatrisation des plaies, atones, des

ulcères de jambe, des brûlures. D'autre part, nous avons déjà mentionné à propos des acides gras non saturés, le rôle que jouent ces derniers dans la cicatrisation des plaies.

VITAMINE D

La vitamine D se trouve principalement indiquée dans toutes les affections associées à l'hypophosphatémie ou de l'hypocalcémie.

Ainsi, parmi les maladies de l'enfance, on peut citer d'après CATHALA, le rachitisme et la tétanie, les grandes hypotonies musculaires du nourrisson.

Chez l'adulte, l'ostéoporose, en particulier chez la femme enceinte et la nourrice, les hypocalcémies, les grandes ostéomalacies.

En dehors de ces indications essentielles, on prescrit la vitamine D dans la carie dentaire, la tuberculose pulmonaire, ostéo-articulaire ou ganglionnaire (CATHALA).

En dermatologie, des résultats intéressants ont été obtenus dans le psoriasis.

Comme doses moyennes, on estime que chez les enfants, il est nécessaire de prescrire 400 unités internationales; chez les adultes les besoins sont moindres, mais ces quantités peuvent être largement dépassées. On peut d'autre part, utiliser ces préparations à titre prophylactique chez le jeune enfant.

La vitamine D peut être introduite dans l'organisme sous diverses formes :

Sous une forme synthétique, la *vitamine D²* ou par application *uviothérapie naturelle ou artificielle*. Mais c'est la vitamine D naturelle de l'huile de foie de morue ou d'autres poissons, qui constitue un avantage inappréciable, car on introduit, non seulement la vitamine D, mais aussi la vitamine A. D'autre part, on ne saurait

trop insister sur ce fait que les vitamines naturelles sous cette forme, quelle que soit leur dose, ne *provoquent jamais d'hypervitaminose* (CATHALA).

Les indications thérapeutiques de l'huile de foie de merlu sont celles des vitamines A et D, déjà rapportées. Cependant, nous voulons remarquer avec BUCHENAT, et d'autres auteurs, que les vitamines A et D ne doivent pas être envisagées séparément. La vitamine A avec la vitamine D, participent à l'ossification, où ces deux vitamines sont indispensables. En outre, il faut considérer dans le complexe formé par les huiles de foie de poisson, le facteur énergétique représenté par les lipides.

Ceux-ci ont une action eutrophique manifeste qui s'exprime :

1°) par un retentissement sur l'économie générale, résultat de l'équilibre de la nutrition cellulaire;

2°) par une influence directe sur les tissus en voie de cicatrisation.

Cette action eutrophique générale des huiles de foie de poissons se présente, en particulier, chez les tuberculeux, les lymphatiques, les convalescents, chez lesquels, elle exerce une influence favorable sur le terrain : la calcémie et la cholestérinémie augmentent; le processus de l'ossification des lésions peut être accéléré; les échanges se font mieux.

HUILE DE FOIE DE MERLU A HAUT TITRAGE

CATHALA fait remarquer que l'hypervitaminose A ne peut être réalisée en expérimentation, à partir du carotène, quelle que soit la dose incorporée au régime synthétique.

Par contre, l'hypervitaminose A existe à partir de la vitamine naturelle. Elle s'exprimerait par les mêmes accidents que ceux de la carence.

Hyperkératinisation des épithéliums.

Arrêt de la croissance des jeunes.

Altération viscérale importante.

Mort par cachexie.

D'ailleurs, écrit CATHALA, l'adjonction d'une masse importante de légumes verts (CHEVALLIER, CORNIL et CHABRE) ou d'un riche apport en vitamine D (BELLE, GREGORY et DRUMMOND) au régime hypervitaminique empêche l'éclosion des accidents qui ne se manifestent que si l'on supprime les légumes verts ou la vitamine D. Un régime bien équilibré, empêche cette action nocive qui favorise un déséquilibre alimentaire. MOURIQUAND parle à ce sujet d'un fait particulier de « diétotoxicité ».

Ces faits démontreraient que l'équilibre vitaminique du régime n'est nullement indifférent.

Cependant cette crainte d'hypervitaminose semble avoir disparu car, actuellement, diverses publications mentionnent de très grosses doses de vitamines utilisées

journellement, sans rapporter d'accidents qui puissent leur être imputables. C'est ainsi que MEUNIER et RAOUL discutant des altérations de la formule sanguine dans l'avitaminose A, humaine, écrivent : « Ces altérations ont presque toujours été corrigées par de fortes doses de vitamine A — 50.000 U. I. de vitamines A par jour ».

On peut faire remarquer à ce sujet que l'huile de flétan naturelle de l'Assistance Publique, titre par centimètre cube 60.000 unités de vitamine A et 2.500 unités de vitamine D; on la prescrit chez l'adulte à raison de XX à XXX gouttes par jour, ce qui dépasse encore la dose de un ccm.

Dans la pharmacopée américaine récente, on voit prescrire couramment des doses de 25.000 à 60.000 unités de vitamine A et provenant de l'huile de foie de poisson.

C'est ainsi que nous pouvons rapporter que TAYLOR et ses collaborateurs (1943) ont utilisé des préparations avec une teneur de 100.000 à 400.000 unités de vitamine A par jour, et cela pendant cinq à quatre-vingt dix jours. Il s'agissait de trois sujets à tension artérielle normale et quatorze sujets hypertendus. Ces auteurs ne relèvent aucun incident. Ils constatent simplement une vaso-dilatation rénale, une sécrétion augmentée et un accroissement du débit cardiaque. D'après leurs résultats, ils suggèrent l'application de ces doses concentrées dans les affections de dégénérescence rénale.

Il en est de même de la vitamine D, utilisée à doses concentrées, s'élevant de 150.000 à 400.000 unités internationales. SEVRINGHAM et JOHN ont prescrit ces doses quotidiennement pendant deux ans et plus, dans six cas de tétanie permanente grave. Malgré l'emploi de doses aussi élevées et continuées pendant une période de temps aussi prolongée, ces auteurs n'observèrent aucun incident.

Malgré que nous soyons encore à la période d'essais thérapeutiques avec de fortes doses d'huile de foie de merlu (ampoules buvables de 5 cc., 40.000 U. I. A et 200.000 U. I. D) nous n'avons jusqu'ici relevé aucun incident d'hypervitaminose en tentant de combattre les troubles de nutrition, le rachitisme et certaines maladies infectieuses.

Avec d'autres auteurs, nous pouvons conclure que dans ces troubles, seul, le déséquilibre alimentaire, sur lequel nous avons précédemment insisté à propos du rapport Ca/P, joue un rôle capital dans les manifestations d'hypervitaminose observées par certains avec des doses élevées en vitamines.

CONCLUSIONS

I. — Avec la suppression, depuis 1940, des pêcheries de Terre-Neuve, d'Islande et de Norvège, l'importation des morues, fournissant la plus grande partie des huiles de foie de poisson médicinales, est tombée pratiquement à zéro.

II. — La nécessité de recourir à l'exploitation des poissons des côtes françaises, permet de découvrir une huile de foie de certains poissons communs, pouvant remplacer avec avantage l'huile de foie de morue.

III. — Le merlu, *Merluccius merluccius*, de la famille des Gadidés, poisson très abondant sur les côtes de la Manche et de l'Atlantique et du Golfe de Gascogne, présente une teneur en vitamine A et en vitamine D, supérieure à celle de l'huile de foie de morue.

IV. — Le procédé d'extraction de l'huile de foie de poissons et du merlu en particulier, joue un rôle important dans la conservation plus ou moins complète de la richesse en vitamine A et D et en acides gras non saturés.

V. — Le procédé d'extraction à froid, en atmosphère d'azote, semble conserver à l'huile de foie de merlu, toutes ses qualités.

VI. — Les indications de l'huile de foie de merlu sont celles de l'huile de foie de morue, s'adressant aux divers troubles de la nutrition, de l'ostéogénèse et de croissance relevant d'une déficience en vitamine A et D.

VII. — D'autre part, dans certains cas pathologiques de dystrophie osseuse grave, de rachitisme, où il y a utilité d'agir vite et fort, on peut donner utilement des doses concentrées d'huile de foie de merlu, sans craindre des phénomènes d'hypervitaminose.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LAROCHE

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ABEILLE (J.). — Les pansements biologiques: l'huile de foie de morue. (*Thèse*, Paris, 1939).
- ANDRÉ (E.). — L'huile de foie de morue. Les huiles d'animaux marins. (*Bull. Soc. Chim.*, 1923, t. XXXIII, pp. 469-506).
- BAILEY (B.-E.). — La valeur nutritive des produits de la mer. L'efficacité de l'huile de foie du saumon. (*Canad. Biol. and Fish.*, 1933, pp. 405-412).
- BILLS (C.-E.), MASSENGALE (O.-N.) et IMBODEN. — Démonstration de la présence de deux formes de vitamine D dans les huiles de foie de poisson. (*Science*, LXXX, 1934, p. 596).
- BROWNE et BEAL (G.-D.). — Les acides gras non saturés des huiles de poissons. (*Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1923, t. XLV, pp. 1289-1303).
- CATHALA (J.). — Vitamine A — vitamine D. In « Déficiences vitaminiques et hormonales ». Paris, Masson et Cie, 1942, 290 pp.
- CATHALA (J.) et COMBES HAMELLE (A.). — Rachitisme. (*Pédiatrie*, in *Enc. Méd. Chir.*, juin 1942, 4008 D., p. 2).
- CHABRE (P.). — Les huiles de foie de morue. Leur teneur en vitamine A et D. Paris, 1936. Masson et Cie, 207 pp.
- CLARK (E.-D.) et ALMY (L.-H.). — Etude chimique des poissons, variations saisonnières dans leur composition. (*Journ. Biol. Chem.*, 1918, pp. 483-498).

- DRUMMOND (J.-C.) et HILDITCH (T.-P.). — Les valeurs relatives des huiles de foie de morue de différentes sources. Empire Marketing Board, 1930. (*Bull.*, 35, 135 pp.).
- DRUMMOND (J.-C.) et ZILVA (S.-S.). — Origine de la vitamine A dans les huiles de foie de poisson. (*Biochem. Jour.*, 1922, t. XVI, pp. 518-522).
- DE (N.-K.), MAJUMDAR (E.-N.) et SUNDARAJAN (A.-R.). — Activité de la vitamine A des huiles de poissons. (*Indian. Jour. Med. Research.*, oct. 1928, t. 26, 45-440).
- EMBREE (N.-D.). — Présence de la vitamine A cyclique dans les huiles de poissons. (*Jour. Biol. Chem.*, avril 1939, t. 28, pp. 187-198).
- DUCHESNAY (G.). — L'homme et ses liens avec le « Monde vivant des eaux ». (*Biologie Médicale*, août-septembre 1941, pp. 197-255).
- LEGENDRE (R.). — La valeur alimentaire du poisson. Thérapeutique médicale. T. II. Aliments médicaments. Paris, 1930, Masson et Cie, t. 11, pp. 53-65.
- Le poisson. (*Actualités Scient. et Industr.*, n° 633, Paris, 1938, 45 pp.).
- LORMAND (Ch.). — Dosage de la vitamine A dans le foie de diverses espèces de poissons. (*Ann. Pharm. Françaises*, 1943, pp. 42-44).
- BESANÇON (Justin-L.) et LAROCHE (C.). — Le rôle biologique de l'acide linoléique. (*Presse Médicale*, 30 mai 1942, t. 50, n° 28, 373-375).
- LOVERN (J.-A.). — Huiles de foie de poissons riches en vitamine A. (*Nature*, 1934, t. CXXXIV, p. 422).
- LUNDE (G.), ASCHEHONG (V.) et KRINGSTAD. — Le poisson, en tant que source de la vitamine A et D. (*Industr. a., Eng. Chem.*, 1937, t. XXIX, pp. 1171-1175).
- HESS (A.-F.) et LEWIS (J.-M.). — Etude clinique sur les effets de l'ergostérol irradié. (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 15 sept. 1928, t. XCI, n° 11, p. 783).

- HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Carence calcique et régime alimentaire. Phosphore, calcium, vitamine D. (Paris, Masson, 1941, 95 pp., 1 vol.).
- MOLL (T.) et REID (A.). — Efficacité comparée de divers concentrés en vitamine A des huiles de foie de poisson. (*Zeitsch. f. physiol. Chem.*, 1939, t. 250, pp. 9-42).
- NYLUND (C.-E.). — Sur les besoins en vitamine A des animaux à sang chaud et de l'homme. (*Vitamine und Hormone*, mars 1942, t. 2, pp. 7-20).
- MARCELET (H.). — Les huiles d'animaux marins. (Paris, 1924. Béranger édit.).
- NELSON (E.-M.) et MANNING (R.). — Les vitamines A et D dans les huiles de foie de poisson. (*Industr. a. Eng. Chem.*, 1930, t. XXII, pp. 1361-1363).
- MOURIQUAND. — L'infection et le terrain dans l'avitaminose A. (*Bull. Acad. de Médec.*, Paris, 1935).
- MOURIQUAND (G.). — Maladies par carence. (*Enc. Méd. Chir.* « Nutrition », 10.542-10.545, 1941).
- RANDOIN (L.), ANDRÉ (E.) et LECOQ (R.). — Valeur antirachitique comparée de quelques huiles d'animaux marins et d'huile de foie de morue. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1928, t. 7, p. 529).
- RANDOIN (L.). — Les vitamines. (*Actual. Scient. et Indust.*, Paris, 1938, n° 798).
- RANDOIN (L.) et SIMONNET (H.). — La question des vitamines. (*Presses Universitaires, Paris*, 1927).
- MOURIQUAND et LEULIER. — Les vitamines D. (*Traité de Physiologie norm. et pathol.*, 1940, t. XII).
- DELAGRANGE (J.). — Les huiles de poissons en thérapeutique. (*Thèse de Pharmacie*, Strasbourg, 1943, 128 pp.).
- ROUVILLOIS (M.). — Sur l'huile de foies de poissons. (*Bull. Acad. Méd.*, Paris, 9 février 1943, pp. 83-84).
- SEVINGHANS (E.-L.) et JOHN (R.). — Tétanie parathyroïdienne traitée

tée par des doses massives de vitamine D. (*Journ. Clin. Endocrin.*, décembre 1943, t. 3, 335).

TAYLOR (R.-D.), CORCORAN (A.-C.), SHRADER (J.-C.), YOUNG (W.-C.) et PAGE (I.-H.). — Effets de grosses doses de concentrés en vitamine A sur les sujets normaux et hypertendus. (*Amer. Jour. Med. Sc.*, novembre 1943, t. 206, n° 11, 561-700).

Pour la bibliographie complémentaire, se rapporter à la thèse de DELAGRANGE et aux ouvrages de LEGENDRE et de DUCHESNAY.

MEUNIER (P.) et RAOUL (Y.). — Le diagnostic clinique des avitaminoses. Paris, 1942. Masson et Cie. 162 pp.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
INTRODUCTION	11
LES DIVERSES HUILES DE FOIE DE POISSONS	15
<i>a)</i> Vitamine A	16
<i>b)</i> Vitamine D	25
<i>c)</i> Lipides et acides gras non saturés	33
HUILE DE FOIE DE MERLU	37
INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES HUILES DE FOIE DE POISSON ET DU MERLU EN PARTICULIER	43
HUILE DE FOIE DE MERLU A HAUT TITRAGE	47
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

P A R I S
